

中图分类号: R932; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)21-0063-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.21.013



山荷降脂合剂治疗高脂血症急性毒性及调脂效果研究*

王娅俐¹, 郑立¹, 王丹¹, 苏强¹, 杨琴^{2△}

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·四川省南充市中心医院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院药学院, 四川 南充 637100)

摘要:目的 探讨山荷降脂合剂治疗高脂血症的调脂效果和安全性。方法 采用高效液相色谱法测定制剂中橙黄决明素和大黄酚的含量, 色谱柱为 Shimadzu-GL Inertsil® ODS-3 RP C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为 0.1% 磷酸水溶液-乙腈(梯度洗脱), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 284 nm, 柱温为 40 °C, 进样量为 10 μL。将 40 只无特定病原体(SPF)级 KM 小鼠随机分为对照组(纯化水)和山荷降脂合剂组(90 g/kg, 按生药计), 按每 10 g 体质量分别灌胃相应药物 0.4 mL, 检测体质量和心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏系数。将 60 只 SPF 级 SD 大鼠分为空白对照组(A 组, 10 只)和模型组(50 只), 模型组按每 100 g 体质量灌胃脱氧胆酸钠-猪油-胆固醇-丙二醇-吐温 80(1:6:3:1.2:2.4, V/V/V/V/V)1.5 mL, A 组大鼠灌胃等量超纯水, 每天 1 次, 连续 14 d, 以复制高脂血症大鼠模型。将模型组 46 只造模成功的大鼠随机分为模型对照组(B 组, 10 只), 非诺贝特阳性对照组(C 组, 100 mg/kg), 山荷降脂合剂低、中、高剂量组(D₁组、D₂组、D₃组, 按生药计分别为 5.25, 10.50, 21.00 g/kg), 各 9 只。C 组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠每天灌胃相应药物, A 组和 B 组大鼠每天灌胃等量 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液, 每天 1 次, 连续 14 d, 检测给药前后大鼠的体质量, 采用酶比色法检测血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 采用全自动生化分析仪检测极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)水平, 并计算 TC/HDL-C。结果 橙黄决明素和大黄酚的质量浓度分别在 4.10~262.46 μg/mL、4.01~256.45 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($R^2=0.9994, 0.9993, n=7$); 精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0%; 平均回收率分别为 94.09% 和 90.60%, RSD 分别为 7.32% 和 7.60% ($n=9$)。制剂中橙黄决明素和大黄酚的含量分别为 87.66, 151.16 μg/mL。急性毒性试验结果显示, 与对照组比较, 山荷降脂合剂组心脏系数显著降低($P<0.01$), 其余指标均无显著差异($P>0.05$)。调脂效果研究结果显示, 与 B 组比较, C 组大鼠的血清 TG, TC, HDL-C, LDL-C 水平均显著降低($P<0.05$), D₁组、D₂组大鼠的血清 LDL-C 水平及 TC/HDL-C 均显著降低($P<0.05$), D₃组大鼠的血清 LDL-C 水平显著降低($P<0.05$), 但高于 D₂和 D₁组; 与 C 组比较, D₁组、D₂组、D₃组大鼠的血清 TC 和 HDL-C 水平均显著升高($P<0.05$)。结论 该方法操作简便、稳定性和重复性好。该合剂具有一定调脂效果, 且无明显急性毒性作用, 可用于治疗高脂血症。

关键词: 山荷降脂合剂; 高脂血症; 高效液相色谱法; 橙黄决明素; 大黄酚; 急性毒性; 调脂效果

Acute Toxicity and Lipid - Lowering Effect of Shanhe Jiangzhi Mixture in the Treatment of Hyperlipidemia

WANG Yali¹, ZHENG Li¹, WANG Dan¹, SU Qiang¹, YANG Qin²

(1. Beijing Anzhen Nanchong Hospital, Capital Medical University · Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637100)

Abstract: Objective To investigate the lipid - lowering effect and safety of Shanhe Jiangzhi Mixture in the treatment of hyperlipidemia. **Methods** High - performance liquid chromatography (HPLC) method was used for the content determination of aurantio - obtusin and chrysophanol in the preparation, the chromatographic column was Shimadzu - GL Inertsil® ODS - 3 RP C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was 0.1% phosphoric acid aqueous solution - acetonitrile (gradient elution), the flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 284 nm, the column temperature was 40 °C, and the injection volume was 10 μL. Forty specific pathogen - free (SPF) KM mice were randomly divided into the control group (purified water) and the Shanhe Jiangzhi Mixture group (90 g/kg, calculated by raw drugs), and 0.4 mL of the corresponding drug was administered orally for every 10 g body weight. The body weight and heart, liver, spleen, lung, and kidney coefficients were detected. Sixty SPF SD rats were divided into the blank control group (group A, 10 rats) and the model group (50 rats). The rats in the model group were orally administered 1.5 mL of sodium deoxycholate - lard - cholesterol propylene glycol - Tween 80 (1:6:3:1.2:2.4, V/V/V/V/V) per 100 g body weight, while the rats in group A were orally administered an equal volume of ultrapure water once a day for 14 d to replicate the hyperlipidemia rat model. Forty - six successfully modeled rats in the model group were randomly divided into the model control group (group B, 10 rats), the fenofibrate positive control group (group C, 100 mg/kg), the low - , medium - , and high - dose groups of Shanhe Jiangzhi Mixture (groups D₁, D₂, D₃, calculated as 5.25,

* 基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题[2021MS196]; 川北医学院校级科研发展基金项目[CBY23-ZDA03]。

第一作者: 王娅俐, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药物制剂, (电子信箱)773925177@qq.com。

△通信作者: 杨琴, 女, 博士研究生, 副教授, 研究方向为药剂学, (电子信箱)qinyang201@163.com。

10.50, 21.00 g / kg for the original and raw drugs, respectively), with nine rats in each group. The rats in groups C, D₁, D₂, and D₃ were given corresponding drugs by gavage daily, while rats in groups A and B were given an equal volume of 0.5% carboxymethyl cellulose sodium (CMC - Na) solution by gavage once a day for 14 d. The body weight of rats before and after the administration was measured, and serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high - density lipoprotein cholesterol (HDL - C), and low - density lipoprotein cholesterol (LDL - C) levels were measured by colorimetric method. Very low - density lipoprotein cholesterol (VLDL - C) levels were measured by the fully automated biochemical analyzer, and TC / HDL - C ratio was calculated.

Results The linear ranges of quercetin and emodin were 4.10 - 262.46 $\mu\text{g} / \text{mL}$ and 4.01 - 256.45 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ($R^2 = 0.999\ 4$, $0.999\ 3$, $n = 7$), respectively. The *RSDs* of precision, stability, and repeatability test results were all lower than 2.0%. The average recoveries of quercetin and emodin were 94.09% and 90.60%, with *RSDs* of 7.32% and 7.60% ($n = 9$), respectively. The contents of quercetin and emodin in the preparation were 87.66 and 151.16 $\mu\text{g} / \text{mL}$, respectively. The acute toxicity test showed that the heart coefficient in the Shanhe Jiangzhi Mixture group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$), while there were no significant differences in other indexes ($P > 0.05$). The lipid - lowering effect study showed that the levels of serum TG, TC, HDL - C, and LDL - C in group C were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$), the serum LDL - C level and TC / HDL - C ratio in group D₁ and D₂ were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$), and the serum LDL - C level in group D₃ was significantly lower than those in group B ($P < 0.05$), while the serum LDL - C level in group D₃ was significantly higher than that in groups D₂ and D₁. The levels of serum TC and HDL - C in groups D₁, D₂, and D₃ were significantly higher than those in group C ($P < 0.05$). **Conclusion** This method is simple, stable, and has good reproducibility. This mixture has a certain lipid - lowering effect and no significant acute toxicity, which can be used to treat hyperlipidemia.

Key words: Shanhe Jiangzhi Mixture; hyperlipidemia; HPLC; aurantio - obtusin; chrysophanol; acute toxicity; lipid - lowering effect

高脂血症由血液内脂肪浓度增高而形成,长期高脂状态可致血管硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑梗死等疾病的发生^[1]。有研究表明,中国成人血脂异常整体患病率高达38.1%^[2]。而血脂异常是诱发动脉粥样硬化心血管疾病的主要因素,故积极防治高脂血症具有重要意义^[3-4]。目前,西医主要使用他汀类调脂药物治疗该病,且疗效较理想。但长期使用他汀类调脂药物,不仅会导致肝酶水平异常,还可能导致严重消化道不良反应。因此,仅以西药方式治疗该病,无法得到满意疗效^[5-6]。中医药通过化痰祛瘀、软坚散结的方法治疗高脂血症,可取得良好的药效,被临床广泛使用^[3,7-8]。山荷降脂合剂为我院临床经验方,由山楂、荷叶、决明子、泽泻、党参、薏苡仁、郁金7味中药组方,具有健脾化浊、理气消积功效,因治疗高脂血症的疗效好、副作用少而被临床广泛使用。决明子为方中臣药,含有多种活性成分,具有保肝、降血压、降血糖、调血脂、抗肿瘤等作用^[9-10]。大黄酚作为决明子的主要活性成分^[11],在保护神经、抗氧化、抗癌、抗病毒、促进脂肪代谢等方面均表现出良好的药理学活性^[12]。故本研究中建立了测定该制剂中橙黄决明素、大黄酚含量的高效液相色谱(HPLC)法,研究了其急性毒性作用,评价了其调脂功效。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

BP211D 型电子天平(赛多利斯科学仪器 < 北京 > 有限公司,精度为0.01 mg); JY10001 型电子天平(上海良平仪器有限公司,精度为0.1 g); LC - 16 型高效液相

色谱仪(日本 Shimadzu 公司); TGL - 16 型高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); 7020 / 7180 型全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司)。

1.2 试药

橙黄决明素对照品(批号为111900 - 201605,纯度为98.3%),大黄酚对照品(批号为110796 - 201922,纯度为99.4%),均购自中国食品药品检定研究院;胆固醇(批号为1170031),脱氧胆酸钠(批号为80310213),均为分析纯,购自北京索莱宝科技有限公司;吐温80(批号为2017011801),1,2 - 丙二醇(批号为2017011701),均为分析纯,购自成都市科隆化工试剂厂;非诺贝特胶囊(商品名力平之, Astrea Fontaine, 批号为31919);猪油由市售猪板油自制;甘油三酯(TG)测定试剂盒(批号为0821031),总胆固醇(TC)测定试剂盒(批号为1021031),高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)测定试剂盒(批号为1121041),低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)测定试剂盒(批号为0122011),均购自四川新健康成生物股份有限公司;甲醇、乙腈均为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯;山楂(批号为200914,产自河北),荷叶(批号为200915,产自四川),决明子(批号为200714,产自四川),泽泻(批号为201017,产自四川),党参(批号为201012,产自甘肃),薏苡仁(批号为201126,产自贵州),郁金(批号为201110,产自广西),均购自四川省中药饮片有限责任公司。

1.3 动物

无特定病原体(SPF)级KM小鼠40只(雌雄各半,体质量18 ~ 22 g),SPF级SD大鼠60只(雄性,体质量

250 ~ 280 g), 均为 6 周龄。动物生产合格证号为 SCXK - 2018 - 19, 由四川省中医药科学院实验动物中心提供。饲养于四川省中医药科学院实验动物中心的 SPF 动物实验屏障系统(环境使用许可证号为 SYXK < 川 > - 2018 - 100)。室内温度 20 ~ 22 °C, 相对湿度 50%, 12 h / 12 h 明暗交替, 自由进食和饮水。实验经四川省中医药科学院实验动物伦理委员会审查(审查编号为 R20210729 - 1)。

2 方法与结果

2.1 HPLC 法测定含量

2.1.1 色谱条件

色谱柱: Shimadzu - GL Inertsil® ODS - 3 RP C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.1% 磷酸水溶液 (A) - 乙腈 (B), 梯度洗脱(程序见表 1); 流速: 1.0 mL / min; 检测波长: 284 nm; 柱温: 40 °C; 进样量: 10 μL。

表 1 流动相梯度洗脱程序 (%)

Tab. 1 Gradient elution program of the mobile phase (%)

时间	流动相 A	流动相 B	时间	流动相 A	流动相 B
0 ~ 15 min	60	40	60 ~ 65 min	60	40
15 ~ 50 min	30	70	65 ~ 70 min	60	40
50 ~ 60 min	30	70			

2.1.2 溶液制备

取橙黄决明素对照品 5.34 mg、大黄酚对照品 5.16 mg, 精密称定, 置 20 mL 容量瓶中, 加无水乙醇 - 乙酸乙酯 (2:1, V / V) 溶解, 稀释并定容, 摇匀, 即得混合对照品溶液。按处方比例称取药材共 80 g, 加 10 倍量水提取 1 次, 提取 1 h, 过滤, 合并滤液, 定容, 得提取液。精密吸取提取液 20 mL, 加 1 mL 盐酸, 水浴加热 1 h 后, 加 30 mL 三氯甲烷, 反复萃取 4 次, 合并三氯甲烷液, 回收溶剂至干, 残渣加无水乙醇 - 乙酸乙酯 (2:1, V / V) 溶解, 并定容至 25 mL, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。按处方比例称取决明子的其余药材, 按供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

2.1.3 方法学考察

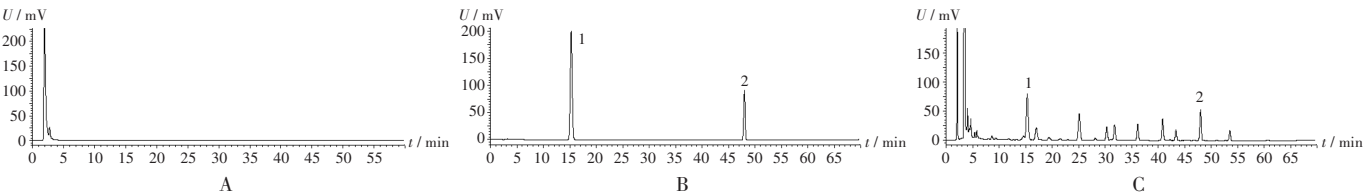
专属性试验: 取 2.1.2 项下混合对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各适量, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果供试品溶液色谱中, 在与混合对照品溶液色谱相同保留时间处有相应色谱峰出现, 橙黄决明素和大黄酚的保留时间分别为 16.6, 48.6 min, 且阴性对照无干扰, 表明方法专属性良好。详见图 1。

线性关系考察: 精密吸取 2.1.2 项下混合对照品溶液适量, 加无水乙醇 - 乙酸乙酯 (2:1, V / V) 稀释成质量浓度分别为橙黄决明素 262.46, 131.23, 65.61, 32.81, 16.40, 8.20, 4.10 μg / mL 和大黄酚 256.45, 128.23, 64.11, 32.06, 16.03, 8.01, 4.01 μg / mL 的溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 以进样质量浓度 (X, μg / mL) 为横坐标、峰面积 (Y) 为纵坐标进行线性回归, 得回归方程 $Y_{\text{橙}} = 82\,959 X_{\text{橙}} + 34\,342$ ($R^2 = 0.999\,4$, $n = 7$) 和 $Y_{\text{大}} = 29\,149 X_{\text{大}} + 9\,820.2$ ($R^2 = 0.999\,3$, $n = 7$)。结果表明, 橙黄决明素和大黄酚的质量浓度分别在 4.10 ~ 262.46 μg / mL 和 4.01 ~ 256.45 μg / mL 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验: 精密吸取 2.1.2 项下混合对照品溶液适量, 按 2.1.1 项下色谱条件重复进样测定 6 次, 记录峰面积。结果橙黄决明素和大黄酚峰面积的 RSD 分别为 0.27%, 0.25% ($n = 6$), 表明仪器精密度良好。

稳定性试验: 按处方比例称取药材, 按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液, 分别于制备后 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 时按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果橙黄决明素和大黄酚峰面积的 RSD 分别为 0.74%, 0.81% ($n = 8$), 表明橙黄决明素和大黄酚放置 24 h 内的稳定性良好。

重复性试验: 精密吸取 2.1.2 项下提取液适量, 按 2.1.2 项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算含量。结果橙黄决明素和大黄酚的平均含量分别为 24.79, 35.13 mg / mL, RSD 分别为 0.34%, 0.51% ($n = 6$), 表



1. 橙黄决明素 2. 大黄酚

A. 阴性对照品溶液 B. 混合对照品溶液 C. 供试品溶液

图 1 高效液相色谱图

1. Aurantio - obtusin 2. Chrysophanol

A. Negative reference solution B. Mixed reference solution C. Test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

明方法重复性良好。

加样回收试验:精密量取已知含量的 2. 1. 2 项下提取液(橙黄决明素、大黄酚的质量浓度分别为 24. 87, 35. 80 $\mu\text{g} / \text{mL}$) 5 mL, 置 25 mL 容量瓶中, 平行 9 份, 分别精密加入混合对照品溶液(橙黄决明素、大黄酚的质量浓度分别为 124. 57, 179. 02 $\mu\text{g} / \text{mL}$) 0. 5, 1. 0, 1. 5 mL, 各 3 份, 按 2. 1. 2 项下方法制备供试品溶液, 按 2. 1. 1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算回收率。结果见表 2, 表明该法用于橙黄决明素的准确度良好, 用于大黄酚的准确度有待进一步提高。

表 2 加样回收试验结果 ($n = 9$)

Tab. 2 Results of the recovery test ($n = 9$)						
成分	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
橙黄决明素	124. 33	62. 28	186. 18	99. 31	94. 09	7. 32
	124. 33	62. 28	181. 05	91. 07		
	124. 33	62. 28	193. 15	110. 50		
	124. 33	124. 57	239. 38	92. 36		
	124. 33	124. 57	240. 54	93. 29		
	124. 33	124. 57	239. 03	92. 08		
	124. 33	186. 86	291. 21	89. 31		
	124. 33	186. 86	292. 14	89. 81		
	124. 33	186. 86	290. 84	89. 11		
	124. 33	186. 86	290. 84	89. 11		
大黄酚	179. 00	89. 51	261. 75	92. 45	90. 60	7. 60
	179. 00	89. 51	253. 85	83. 62		
	179. 00	89. 51	274. 02	106. 16		
	179. 00	179. 02	331. 22	85. 03		
	179. 00	179. 02	333. 59	86. 35		
	179. 00	179. 02	331. 67	85. 28		
	179. 00	268. 53	425. 64	91. 85		
	179. 00	268. 53	427. 69	92. 61		
	179. 00	268. 53	426. 22	92. 06		
	179. 00	268. 53	426. 22	92. 06		

2. 1. 4 样品含量测定

精密吸取 2. 1. 2 项下提取液 20 mL, 摇匀, 加盐酸 1 mL, 水浴加热 1 h 后加三氯甲烷 30 mL, 反复萃取 4 次, 合并三氯甲烷液, 回收溶剂至干, 残渣加无水乙醇 - 乙酸乙酯(2: 1, V / V) 溶解, 定容至 25 mL, 0. 45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 按 2. 1. 1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算样品含量。结果样品中橙黄决明素和大黄酚的含量分别为 87. 66, 151. 16 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 。

2. 2 急性毒性研究

分组与给药:经预实验发现,山荷降脂合剂的急性毒性作用甚小,无法测出半数致死量(LD_{50}),故改为测定其最大耐受剂量(MTD)。取 KM 小鼠 40 只,随机分为对照组、山荷降脂合剂组,各 20 只。禁食不禁饮 16 h 后,称定体质量。对照组按每 10 g 体质量灌胃超纯水 0. 4 mL,山荷降脂合剂组按每 10 g 体质量灌胃 90 g / kg

(按生药计)山荷降脂合剂 0. 4 mL。

观察指标:1)记录给药后小鼠中毒表现及死亡情况,并于给药后第 7, 14 天称定体质量。2)于给药后第 14 天处死小鼠,解剖,观察其主要脏器,并取心、肝、脾、肺、肾,称定湿重,计算脏器系数。脏器系数($\text{mg} / 10 \text{ g}$) = $[\text{脏器湿重}(\text{mg}) / \text{最终体质量}(\text{g})] \times 10$ 。

统计学处理:采用 SPSS 19. 0 统计学软件分析,计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差(ANOVA)分析,组间两两比较采用 LSD 检验。 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

检测结果:由表 3 可见,山荷降脂合剂组小鼠体质量较对照组无显著差异($P > 0. 05$)。由表 4 可见,山荷降脂合

表 3 山荷降脂合剂对小鼠体质量的影响 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Effect of Shanhe Jiangzhi Mixture on body weight of mice ($\bar{X} \pm s$)					
时间	性别	对照组 (0 g / kg)	山荷降脂合剂组 (90 g / kg)	t 值	P
给药前	雄性($n = 10$)	18. 90 $\pm$ 0. 72	18. 53 $\pm$ 0. 73	1. 15	$> 0. 05$
	雌性($n = 10$)	18. 80 $\pm$ 1. 04	18. 43 $\pm$ 0. 89	0. 82	$> 0. 05$
	雄性 + 雌性($n = 20$)	18. 85 $\pm$ 0. 87	18. 48 $\pm$ 0. 79	1. 57	$> 0. 05$
给药后第 7 天	雄性($n = 10$)	28. 71 $\pm$ 1. 06	29. 27 $\pm$ 1. 72	-0. 96	$> 0. 05$
	雌性($n = 10$)	25. 42 $\pm$ 1. 40	25. 08 $\pm$ 1. 07	0. 62	$> 0. 05$
	雄性 + 雌性($n = 20$)	27. 06 $\pm$ 2. 08	27. 18 $\pm$ 2. 56	-0. 17	$> 0. 05$
给药后第 14 天	雄性($n = 10$)	35. 92 $\pm$ 4. 20	37. 29 $\pm$ 2. 20	-0. 92	$> 0. 05$
	雌性($n = 10$)	29. 20 $\pm$ 2. 37	29. 38 $\pm$ 1. 83	-0. 21	$> 0. 05$
	雄性 + 雌性($n = 20$)	32. 56 $\pm$ 4. 78	33. 34 $\pm$ 4. 51	-0. 53	$> 0. 05$

表 4 山荷降脂合剂对小鼠脏器系数的影响 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Effect of Shanhe Jiangzhi Mixture on organ coefficients of mice ($\bar{X} \pm s$)					
脏器系数	性别	对照组 (0 g / kg)	山荷降脂合剂组 (90 g / kg)	t 值	P
心脏系数	雄性($n = 10$)	57. 23 $\pm$ 9. 64	46. 62 $\pm$ 3. 98	3. 22	$< 0. 01$
	雌性($n = 10$)	53. 81 $\pm$ 4. 16	50. 12 $\pm$ 4. 09	2. 00	$> 0. 05$
	雄性 + 雌性($n = 20$)	55. 52 $\pm$ 7. 44	48. 37 $\pm$ 4. 31	3. 85	$< 0. 01$
肝脏系数	雄性($n = 10$)	616. 95 $\pm$ 97. 13	568. 35 $\pm$ 31. 94	1. 48	$> 0. 05$
	雌性($n = 10$)	541. 83 $\pm$ 48. 76	576. 94 $\pm$ 25. 62	-2. 00	$> 0. 05$
	雄性 + 雌性($n = 20$)	579. 39 $\pm$ 84. 15	572. 64 $\pm$ 28. 53	0. 33	$> 0. 05$
脾脏系数	雄性($n = 10$)	39. 00 $\pm$ 11. 38	41. 50 $\pm$ 13. 70	-0. 50	$> 0. 05$
	雌性($n = 10$)	38. 00 $\pm$ 11. 74	34. 78 $\pm$ 10. 76	0. 69	$> 0. 05$
	雄性 + 雌性($n = 20$)	38. 50 $\pm$ 11. 27	38. 14 $\pm$ 12. 48	0. 08	$> 0. 05$
肺脏系数	雄性($n = 10$)	57. 37 $\pm$ 8. 78	63. 18 $\pm$ 8. 56	-1. 60	$> 0. 05$
	雌性($n = 10$)	63. 42 $\pm$ 10. 31	66. 76 $\pm$ 4. 90	-1. 00	$> 0. 05$
	雄性 + 雌性($n = 20$)	60. 40 $\pm$ 9. 82	64. 97 $\pm$ 7. 03	-1. 8	$> 0. 05$
肾脏系数	雄性($n = 10$)	163. 36 $\pm$ 22. 55	154. 34 $\pm$ 15. 03	1. 10	$> 0. 05$
	雌性($n = 10$)	132. 39 $\pm$ 13. 32	130. 76 $\pm$ 11. 37	0. 29	$> 0. 05$
	雄性 + 雌性($n = 20$)	147. 88 $\pm$ 24. 03	142. 55 $\pm$ 17. 74	0. 82	$> 0. 05$

剂组小鼠心脏系数较对照组显著减小($P < 0.01$), 肝脏、脾脏、肺脏、肾脏系数较对照组均无显著差异($P > 0.05$), 表明山荷降脂合剂无明显毒性, 临床用药安全性高。

2.3 调脂药效评价

剂量设计: 根据临床用量换算, 成人日剂量按生药计为 30 g; 按体表面积折算, 大鼠等效剂量为 5.25 g/kg (按生药计)。选择 1 倍、2 倍、4 倍等效剂量作为低、中、高剂量。

造模、分组与给药: 取 SD 雄性大鼠 60 只, 随机分为空白对照组(A 组, 10 只)和模型组(50 只)。模型组按每 100 g 体质量灌胃高脂乳剂[脱氧胆酸钠 - 猪油 - 胆固醇 - 丙二醇 - 吐温 80(1:6:3:1.2:2.4, V/V/V/V/V)]^[11-12]

1.5 mL, A 组大鼠灌胃等量超纯水, 每天 1 次, 连续 14 d。于第 14 天末次灌胃乳剂后禁食不禁饮 16 h, 予水合氯醛轻度麻醉, 眼眶取血适量, 检测血清 TC 含量, TC > 1.3 mmol/L 即为高脂血症造模成功。将模型组 46 只造模成功的大鼠随机分为模型对照组(B 组, 10 只), 非诺贝特阳性对照组(C 组, 100 mg/kg), 山荷降脂合剂低、中、高剂量组(D₁组、D₂组、D₃组, 按生药计分别为 5.25, 10.50, 21.00 g/kg), 各 9 只。C 组、D₁组、D₂组、D₃组大鼠每天灌胃相应药物, A 组和 B 组大鼠每天灌胃等量 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液, 每天 1 次, 连续 14 d。

检测指标: 1) 检测给药前及给药后 7, 14 d 大鼠的体质量。2) 于末次给药后禁食不禁饮 16 h, 水合氯醛麻醉后腹主动脉取血, 室温静置 30 min 待其凝固, 离心(转速为 3 500 r/min, 温度为 4 ℃) 15 min, 取血清, 采用酶比色法检测血清 TG, TC, HDL-C, LDL-C 水平, 采用全自动生化分析仪检测极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)的含量, 并计算 TC/HDL-C。严格按试剂盒说明操作。

统计学处理: 同 2.2 项下统计学处理方法。

检测结果: 1) 体质量。由表 5 可见, 各给药组大鼠的

表 5 各组大鼠体质量比较($\bar{X} \pm s, g$)
Tab. 5 Comparison of body weight of rats in each group ($\bar{X} \pm s, g$)

组别	剂量	给药前	给药 7 d 后	给药 14 d 后
A 组($n = 10$)		281.43 ± 35.93	295.27 ± 35.66	314.21 ± 34.87
B 组($n = 10$)		266.37 ± 36.04	281.79 ± 35.73	299.55 ± 41.57
C 组($n = 9$)	0.10 g/kg	241.46 ± 27.73	264.74 ± 26.14	284.89 ± 29.95
D ₁ 组($n = 9$)	5.25 g/kg	269.41 ± 50.12	277.77 ± 43.54	287.70 ± 43.00
D ₂ 组($n = 9$)	10.50 g/kg	276.90 ± 33.23	287.97 ± 36.83	302.57 ± 42.49
D ₃ 组($n = 9$)	21.00 g/kg	265.20 ± 46.57	285.07 ± 46.47	304.46 ± 46.57
F 值($df = 5, 50$)		1.21	0.60	0.70
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05

体质量均无显著差异($P > 0.05$), 表明观察期内暂时未见高脂饮食对大鼠体质量的影响。2) 血脂指标。由表 6 可见, 与 A 组比较, B 组大鼠的血清 TG, TC, HDL-C, LDL-C, VLDL-C 水平及 TC/HDL-C 均显著升高($P < 0.05$); 与 B 组比较, C 组大鼠的血清 TG, TC, HDL-C, LDL-C 水平均显著降低($P < 0.05$), D₁组、D₂组大鼠的血清 LDL-C 水平及 TC/HDL-C 均显著降低($P < 0.05$), D₃组大鼠的血清 LDL-C 水平显著降低($P < 0.05$), 但高于 D₂组和 D₁组; 与 C 组比较, D₁组、D₂组、D₃组大鼠的血清 TC 和 HDL-C 水平均显著升高($P < 0.05$)。进一步考察各组大鼠给药前后血清 TC 变化值发现, 与 B 组比较, C 组和 D₂组大鼠的血清 TC 变化值均显著降低($P < 0.05$), 而 D₁组、D₃组的下降趋势均无显著差异($P > 0.05$), 表明 10.50 g/kg 山荷降脂合剂对高脂血症模型大鼠的调脂效果更佳。详见表 7。

3 讨论

山荷降脂合剂为我院临床经验方, 已被临床广泛用于高脂血症或脂肪肝病的治疗。山荷降脂合剂方中, 山楂为君药, 根据 2020 年版《中国药典(一部)》中山楂含量鉴定方法酸碱滴定法测定枸橼酸, 不适用于合剂

表 6 各组大鼠血脂指标比较($\bar{X} \pm s$)
Tab. 6 Comparison of blood lipid indexes of rats in each group ($\bar{X} \pm s$)

组别	剂量	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	VLDL-C (mmol/L)	TC/HDL-C
A 组($n = 10$)		0.31 ± 0.05	1.03 ± 0.15	0.69 ± 0.10	0.18 ± 0.05	0.16 ± 0.05	1.49 ± 0.08
B 组($n = 10$)		0.42 ± 0.21 [#]	1.76 ± 0.53 ^{##}	1.03 ± 0.16 ^{##}	0.43 ± 0.20 ^{##}	0.30 ± 0.20 [#]	1.68 ± 0.27 [#]
C 组($n = 9$)	0.10 g/kg	0.33 ± 0.13 [*]	1.02 ± 0.19 ^{**}	0.59 ± 0.08 ^{**}	0.23 ± 0.06 ^{**}	0.20 ± 0.09	1.73 ± 0.20
D ₁ 组($n = 9$)	5.25 g/kg	0.35 ± 0.13	1.35 ± 0.52 [△]	0.88 ± 0.25 ^{△△}	0.29 ± 0.18 [*]	0.19 ± 0.11	1.51 ± 0.19 [*]
D ₂ 组($n = 9$)	10.50 g/kg	0.38 ± 0.15	1.45 ± 0.40 [△]	0.97 ± 0.18 ^{△△}	0.26 ± 0.12 ^{**}	0.21 ± 0.12	1.47 ± 0.15 ^{**}
D ₃ 组($n = 9$)	21.00 g/kg	0.41 ± 0.10	1.48 ± 0.51 [△]	0.91 ± 0.22 ^{△△}	0.32 ± 0.19 [*]	0.25 ± 0.13	1.59 ± 0.20
F 值($df = 5, 50$)		0.54	4.77	8.12	3.89	0.88	3.01
P 值		> 0.05	< 0.01	< 0.001	< 0.01	> 0.05	< 0.05

注: 与 A 组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与 B 组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与 C 组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。表 7 同。
Note: Compared with those in group A, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; compared with those in group B, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; compared with those in group C, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ (for Tab. 6 - 7).

表 7 各组大鼠血清 TC 水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol / L)
Tab. 7 Comparison of serum TC levels of rats in each group
($\bar{X} \pm s$, mmol / L)

组别	剂量	给药前	给药后	ΔTC
A 组($n=10$)		1.13 $\pm$ 0.16	1.03 $\pm$ 0.15	-0.10 $\pm$ 0.13
B 组($n=10$)		2.21 $\pm$ 0.63 ^a	1.76 $\pm$ 0.53 ^{##}	-0.44 $\pm$ 0.88 [#]
C 组($n=9$)	0.10 g / kg	2.27 $\pm$ 0.56 ^a	1.02 $\pm$ 0.19	-1.25 $\pm$ 0.52 [*]
D ₁ 组($n=9$)	5.25 g / kg	2.22 $\pm$ 0.46 ^a	1.35 $\pm$ 0.52 [#]	-0.86 $\pm$ 0.79
D ₂ 组($n=9$)	10.50 g / kg	2.68 $\pm$ 0.95 ^a	1.45 $\pm$ 0.40 [#]	-1.24 $\pm$ 1.09 [*]
D ₃ 组($n=9$)	21.00 g / kg	2.30 $\pm$ 0.46 ^a	1.48 $\pm$ 0.51 [#]	-0.82 $\pm$ 0.75
F 值($df=5, 50$)				2.66
P				< 0.05

的质量标准建立,故选择臣药决明子进行研究。大黄酚和橙黄决明素是决明子的主要成分^[13],为 2020 年版《中国药典(一部)》中决明子的定量指标,故本研究中选择这 2 种成分作为山荷降脂合剂的定量指标。结果显示,供试品溶液中橙黄决明素、大黄酚的稳定性和重复性均良好,表明山荷降脂合剂中的成分在实际应用中稳定且可重复;加样回收试验中,橙黄决明素的回收率较好,但大黄酚的回收率有波动,可能源于中药复方制剂复杂的基质背景。与成分单一的化学药物不同,该制剂中含有大量黄酮、皂苷、多糖等共有成分,在前处理过程中可能对目标成分(橙黄决明素与大黄酚)产生不可预测的吸附或共沉淀效应,导致回收率下降和波动。

山荷降脂合剂为口服制剂,临床应用中未发现不良反应。但考虑该方在临床治疗高脂血症时需长期用药,仍应进行口服给药的毒理学研究,充分暴露潜在的毒性反应,以保障临床安全用药。故根据《药物单次给药毒性研究技术指导原则》^[14]进行急性毒性研究发现,小鼠灌胃山荷降脂合剂的 MTD 为 90 g / kg(按生药计),远超临床等效剂量,初步显示其急性毒性作用低;此剂量显著降低了小鼠的心脏系数($P < 0.01$),但在观察期内未见任何中毒行为及体质量增长异常。故倾向于认为这与药物的药理学作用相关,而非毒性反应。方中君药山楂及臣药荷叶均为传统用于心血管疾病的药材,山楂对心血管系统有广泛的药理学作用且毒性低^[15],荷叶也有心血管保护活性^[16]。因此,心脏系数的下降可能源于合剂协同作用减轻了心脏负荷后引发的适应性生理改变。该现象仍需在未来的长期毒性研究中,结合心脏功能及病理学检查进行确证,以全面评估其长期用药安全性。本研究中急性毒性研究初步显示了山荷降脂合剂良好的安全性,提示其对于无法耐受西药副作用或需长期调理的患者,有望成为一种有效的替代或辅助治疗选择。

调脂作用结果显示,10.50 g / kg 山荷降脂合剂对高脂血症模型大鼠的调脂效果更佳。高脂血症是诱发动脉粥样硬化等心脑血管疾病的主要风险因素^[17],且

中医药在调控血脂方面具有独特优势和良好前景^[18-19]。本研究结果显示,山荷降脂合剂能显著降低高脂血症模型大鼠血清中致动脉粥样硬化的关键因子 LDL - C 水平,这与其健脾化浊、理气消积功效一致。分析原因,方中君药山楂可通过抑制 3 - 羟基 - 3 - 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)来阻断内源性胆固醇的合成路径^[20];臣药决明子不仅能通过下调 HMGCR 及上调低密度脂蛋白受体(LDL - R)表达来增强对 LDL - C 的清除^[21],还可通过抑制肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)等炎症信号通路减轻脂质代谢紊乱^[22];佐药荷叶可通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 转录因子抑制脂肪生成^[23]。可见,山荷降脂合剂的调脂效应并非单一通路所致,而是通过抑制胆固醇合成、促进其清除、抗炎等多重途径协同实现。但本研究中探讨的作用机制仍是基于文献推测,有待后续分子生物学实验的进一步验证。另外,山荷降脂合剂虽能降低 LDL - C 水平,但其总体调脂效果弱于阳性药非诺贝特。考虑非诺贝特存在潜在肾脏不良反应风险,故开发更安全的调脂药物具有重要临床价值。

综上所述,本研究中从质量控制、安全性及有效性三方面对山荷降脂合剂进行了初步评价,证实了其具有一定调脂效果,且无明显急性毒性作用,可用于高脂血症的治疗。但本研究中建立的 HPLC 法的回收率精密度有待优化,且长期用药的安全性仍需进一步的毒理学研究来确证。未来将聚焦于阐明其精准作用机制和完善质量标准,为该经验方的临床应用提供更充分的科学证据支持。

参考文献

[1] 李文毅,周春阳. 高脂血症与动脉粥样硬化和脂代谢研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):811.
[2] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 中国心血管杂志,2024,29(4):305 - 324.
[3] 安冬青,吴宗贵,梁 春,等. 血脂异常中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学,2017,20(3):262 - 269.
[4] 娜仁花,吴 斌,赵明芬. 中西医结合治疗高脂血症研究进展[J]. 新疆中医药,2024,42(6):139 - 142.
[5] 南军胜. 西药联合平肝调脂方治疗高血压合并高血脂的临床效果分析[J]. 婚育与健康,2023,29(4):187 - 189.
[6] KARR S. Epidemiology and management of hyperlipidemia[J]. The American Journal of Managed Care, 2017, 23 (Suppl 9) : S139 - S148.
[7] 李建超,姜圣楠,吴佳慧,等. 中医治疗高脂血症的研究进展[J]. 中国民间疗法,2024,32(23):100 - 103.
[8] 张伟宝,田相同,冯 玲,等. 中医辨证治疗高脂血症的研究进展[J]. 湖北中医杂志,2023,45(2):57 - 61.
[9] 莫日根,荷 叶,苏都那布其,等. 中(蒙)药材决明子的研究概况[J]. 中国民族医药杂志,2023,29(3):62 - 68.
[10] 董玉洁,蒋沅岐,刘 毅,等. 决明子的化学成分、药理作用及质量标志物预测分析[J]. 中草药,2021,52(9):2719 - 2732.